

# O Desafio no Diagnóstico de Linfomas Agressivos

Elisabete B. B. Sousa

*Serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto, Portugal.*

## ABSTRACT

In recent years, an overlap in the biological and clinical features has been identified between nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma (NSHL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL). The 4th edition of the World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues in 2008 recognized this problem and introduced the provisional category of “B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and classical Hodgkin lymphoma (CHL)”. I report a case of a 42-year-old female patient who presented with a large mediastinal mass and multiple adenomegaly. The biopsy of a left supraclavicular lymph node revealed NSHL. She went through first and second line chemotherapy and exhibited resistance. A new pleural biopsy was performed, and DLBCL was diagnosed. She was treated with another type of chemotherapy, without success and she died later. The complex presentation of some lymphomas can make the diagnosis and treatment difficult in some challenging cases, as it was in this case report.

**Keywords** Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma • Primary mediastinal large B-cell lymphoma • Mediastinal gray zone lymphoma.

## INTRODUÇÃO

O diagnóstico das neoplasias linfóides sofreu nos últimos anos uma evolução importante. A inclusão de aspectos clínicos, imunológicos e genéticos associados à análise histológica permitiu uma melhor caracterização deste grupo de patologias [1]. Permanecem contudo, casos difíceis de classificar devido à sobreposição de características histológicas, biológicas e clínicas, como é o caso do Linfoma de Hodgkin Clássico Esclero-Nodular (LHC-EN) e o Linfoma Primário do Mediastino (LPM) [2]. A 4ª edição da Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para as Neoplasias dos Tecidos Hematopoiético e Linfóide, publicada em 2008, reconheceu pela primeira vez estes casos problemáticos e, nesse sentido, incluiu a categoria “Linfoma de Células B, não classificável, com características intermédias entre Linfoma Difuso de Grandes Células B e Linfoma de Hodgkin Clássico” [1,2].

Estabelecer nessas situações um diagnóstico correcto tem obviamente consequências clínicas, pois é bem conhecida a diferente abordagem terapêutica entre o Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC) e o Linfoma Não Hodgkin (LNH); este facto constitui um

grande desafio para o patologista, muitas vezes pressionado pelo clínico a fazer um diagnóstico célere [3].

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 42 anos de idade, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do hospital da sua área de residência, a 13.08.2007, por febre (38°C) e persistência de quadro sintomatológico que teve início no mesmo mês, caracterizado por astenia progressiva, dispneia em repouso e dor torácica tipo pleurítico, sem tosse ou perda ponderal. Negava outras queixas, nomeadamente alteração do apetite, do sono ou sudorese nocturna; alterações da coloração da pele ou prurido; cefaleias e alteração do estado de consciência; sialorreia e rouquidão; angor de esforço, ortopneia, dispneia paroxística nocturna e palpitações; disfagia, náuseas ou vômitos, dor abdominal, alteração do trânsito intestinal e perdas hemáticas gastrointestinais; poliúria, disúria, hematúria ou piúria. Ao exame físico, a doente apresentava-se vigil, consciente, colaborante, orientada no espaço e no tempo. Temperatura auricular 38,5°C, frequência

cardíaca (FC) 70bpm, frequência respiratória (FR) 20cpm, saturação de O<sub>2</sub> (ar ambiente) 98%, TA 130/85mmHg. Mucosas coradas, hidratadas e anictéricas, sem adenopatias palpáveis. Apresentava dispneia em repouso, sem outros sinais de dificuldade respiratória, e na auscultação pulmonar ausência de murmúrio vesicular na base pulmonar esquerda, com macicez à percussão. Auscultação cardíaca normal com S1 e S2 presentes, rítmicos, sem sopros audíveis. Ausência de turgescência venosa jugular (TVJ). Abdômen mole, depressível, de configuração normal e simétrico, sem defesa ou queixas álgicas à palpação superficial ou profunda, sem organomegalias ou massas palpáveis, com ruídos hidroaéreos presentes e de características normais, sem sopros audíveis. Membros sem dismorfias ou assimetrias, com pulsos radiais e pediosos presentes, regulares, simétricos e de amplitude normal e ausência de edemas. No SU, realizou-se radiografia torácica, que demonstrava alargamento do mediastino e opacidade na base pulmonar esquerda, sugestiva de derrame pleural. Foi efectuada toracocentese, cujo líquido era do tipo exsudativo, rico em linfócitos de predomínio monocítico. Analiticamente, apresentava hemograma com anemia (Hb:10,2g/dl), plaquetas e leucograma normais, VS 55mm, marcadores tumorais CEA, CA19.9, CA125, NSE e CYFRA21.1 negativos, bioquímica sem alterações das enzimas de citólise e colestase, e função renal normal.

A doente foi internada no Serviço de Pneumologia do mesmo hospital, para estudo e orientação terapêutica, entre os dias 13 e 29.08.2007. Durante esse período, foi realizada broncofibroscopia com lavado broncoalveolar, citologia por biópsia aspirativa transtorácica de massa mediastínica, várias toracocenteses e biópsia pleural, cujos resultados foram inconclusivos por recolha insuficiente de material para diagnóstico. Realizou TAC toraco-abdomino-pélvico, que apresentou uma massa volumosa mediastínica (10x11cm), múltiplas adenopatias mediastínicas, derrame pericárdico, pequeno derrame pleural direito e extenso derrame pleural esquerdo, adenopatia supraclavicular esquerda, nódulos no pulmão e lobo hepático esquerdos. Procedeu-se então a biópsia excisional de gânglio supraclavicular esquerdo, que permitiu o diagnóstico histológico de LHC-EN (10.09.2007).

Em virtude desse diagnóstico, a doente foi transferida para o Serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Santo António, a 20.09.2007, para orientação terapêutica. À entrada, apresentava-se vigil, consciente e orientada no espaço e no tempo, pele e mucosas coradas e hidratadas, sem adenopatias

periféricas palpáveis. Dispneia em repouso com taquipneia (FR:22cpm), auscultação cardíaca com S1 e S2 presentes, sem sopros audíveis. Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular diminuído no terço inferior do hemitórax esquerdo. Ausência de TVJ. Abdômen mole e depressível, sem dor à palpação superficial ou profunda, sem massas ou organomegalias palpáveis. Temperatura auricular 38.2°C, TA 115/60mmHg, FC 80bpm, Saturação de O<sub>2</sub> (2L/min cânula nasal) 98%, ECOG 2.

Como antecedentes pessoais relevantes, a doente referiu tireoidectomia total em 1998, e realização habitual da seguinte medicação: omeprazole, alprazolam, levotiroxina e lactulose. Possuía ainda história familiar de avó materna falecida por carcinoma da mama, e pai falecido por tromboembolismo pulmonar.

Procedeu-se ao estadiamento da doença através de avaliação clínica, imagiológica (TAC toraco-abdomino-pélvico) e laboratorial. Clinicamente, com sintomas B (febre). Imagiologicamente, para além da massa bulky mediastínica, verificou-se envolvimento hepático e pulmonar. Analiticamente, apresentava hemograma com anemia do estado inflamatório (Hb 10,0g/dl, HGM 26,4pg, VGM 83,1fl) leucocitose ( $12,40 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) com neutrofilia ( $10,54 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) e monocitose ( $0,87 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), linfopenia ( $0,87 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), plaquetas normais, VS 80mm e  $\beta 2\text{M}$  1750 ng/ml (<1900). Bioquímica com função renal preservada, DHL 337U/L (135-214) e enzimas hepáticas normais. Biópsia de medula óssea sem sinais de infiltração pelo linfoma. Serologias para HIV e HCV negativas, imunidade adquirida para HBV. Tratava-se pois de doente com LHC-EN estadio IV<sub>E</sub>-B, de Cotswolds (com provável envolvimento hepático e pulmonar).

Foi iniciado tratamento quimioterápico segundo protocolo ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), tendo sido concluídos três ciclos. Inicialmente, a doente apresentou alguma melhoria clínica, com alívio da dispneia e menor necessidade de drenagem do derrame pleural. No entanto, três meses após início de quimioterapia (26.12.2007), verificou-se deterioração clínica com agravamento da dispneia em repouso e recidiva de derrame pleural, confirmando-se na TAC de reavaliação (Figura 1) progressão da doença, com massa muito volumosa no mediastino anterior (14.7x17.3cm) com sinais de necrose central, e múltiplas adenopatias nos outros compartimentos mediastínicos, a maior subcarinal com 2cm de diâmetro anteroposterior; derrame pleural à esquerda de grande volume com provável loculação cranial e pequeno derrame à direita; conglomerado adenopático

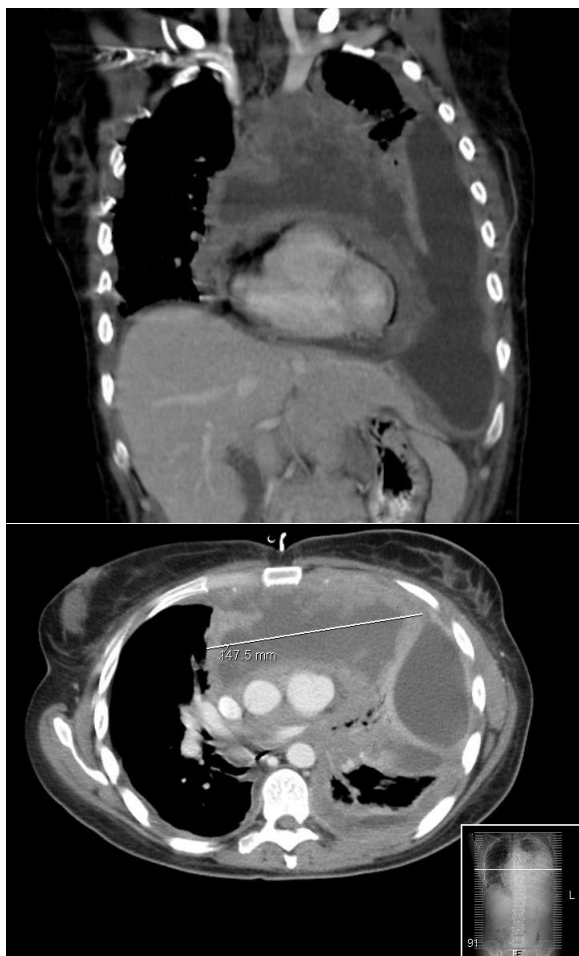


Figura 1: TAC toraco-abdomino-pélvico.

no retroperitôneo superior (5x3cm).

Não havendo a resposta esperada à quimioterapia efectuada, concluiu-se resistência ao tratamento com progressão da doença, pelo que a doente foi internada no Serviço de Medicina Interna entre 27 e 31.12.2007 para drenagem de derrame pleural com colocação de dreno torácico à esquerda e realização de nova toroscopia com biópsia pleural, a 28.12.2007. Decidiu-se iniciar 2ª linha de quimioterapia com protocolo LVPP (clorambucil, vimblastina, procarbazona e prednisolona) a 31.12.2007, tendo a doente concluído um ciclo.

Em 04.01.2008, a avaliação histológica do tecido pleural biopsado (Figura 2) revelou tecido fibroso com áreas de necrose completamente invadidas por neoplasia maligna composta por linfócitos CD20+ pleomórficos, com núcleos de tamanho grande, cromatina por vezes densa e por vezes clarificada, de margens irregulares, citoplasma por vezes clarificado, que infiltravam difusamente, sem padrão organizado. Não se observaram células de Reed-Sternberg, LH ou “em pipoca”. O CD30 e CD15 foram completamente negativos. Portanto, a análise da biópsia pleural confirmava a presença de Linfoma Não Hodgkin

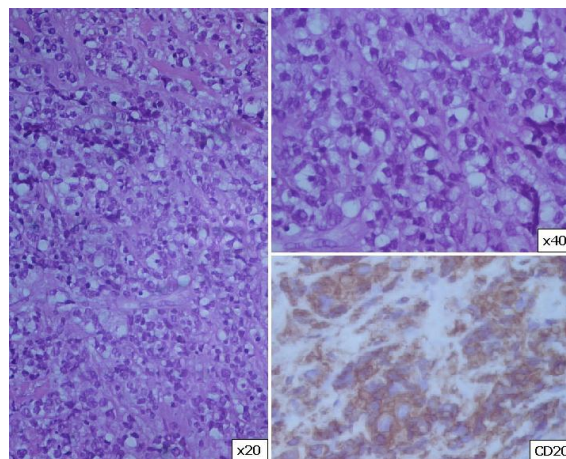


Figura 2: Biópsia pleural

Difuso de Grandes Células B, pelo que foi solicitada revisão histológica da biópsia ganglionar.

Considerando a histologia, bem como o agravamento clínico da doente, é iniciado novo protocolo quimioterápico dirigido a Linfoma Não Hodgkin. Nesse contexto, a doente foi novamente admitida no Serviço de Hematologia Clínica e iniciou a 14.01.2008 tratamento segundo esquema R-CHOP (rituximab-ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona). Numa fase inicial, houve melhoria do quadro sintomatológico, nomeadamente da componente respiratória, mantendo, no entanto, oxigenoterapia domiciliar.

A 21.01.2008 (D+8 do 1ºRCHOP), e 72 horas após alta hospitalar, apresentava-se com mau estado geral, dispneia marcada com taquipneia (FR 26 cpm), febre (39.1°C), hipotensão (TA 97/50mmHg), baixa saturação de O<sub>2</sub> (92%), auscultação pulmonar com diminuição do murmúrio vesicular nos dois terços inferiores do hemitórax direito, e no terço inferior do hemitórax esquerdo. Analiticamente, tinha neutropenia grave ( $<0,5 \times 10^9/l$ ), anemia (Hg10,4g/dl), hiponatremia (124mmol/l) e insuficiência respiratória tipo II. Realizou-se radiografia torácica (Figura 3), que revelou condensação pulmonar na base dos lobos médio e inferior direitos, e TAC (Figura.4), que demonstrou progressão da condensação parenquimatosa esquerda e surgimento de condensação no pulmão direito, com distribuição difusa e broncograma aéreo bilateral. A restante avaliação do exame era sobreponível ao anterior (26.12.2007), com extensa massa mediastínica, espessamento nodular da pleura, pequena quantidade de líquido pleural à direita e grande quantidade de líquido no espaço pleural esquerdo.

A doente foi internada no Serviço de Hematologia Clínica por pneumonia e neutropenia febril, iniciando

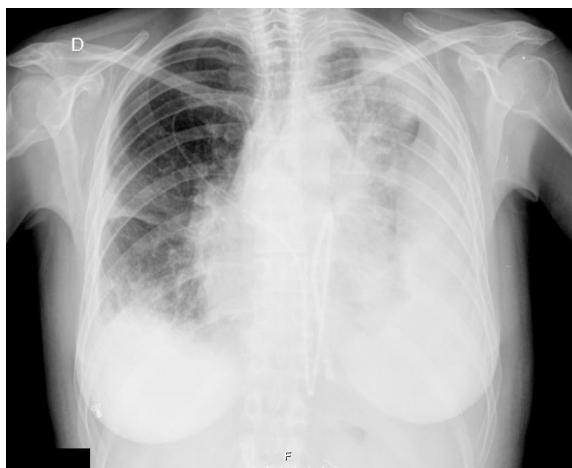


Figura 3: RaioX tórax



Figura 4: TAC

antibioterapia empírica com imipenem, fluconazol e vancomicina.

Entretanto, a 22.01.2008, o resultado da revisão da biópsia ganglionar (Figura 5) confirmava o diagnóstico prévio de LHC-EN. Descreveu-se a presença de gânglio linfático com arquitetura normal apagada, com acúmulos nodulares de linfócitos, nos quais também se identificaram células grandes, com citoplasma amplo eosinófilo claro, e múltiplos núcleos irregulares com presença de nucléolo (células “em pipoca”), células LH e células Reed-Sternberg. Os nódulos estavam muito bem delimitados por feixes fibrosos. As células eram negativas para CD20, CD3, CD30 e CD15, com CD20 e CD3 mostrando linfócitos B no centro dos acúmulos, e linfócitos T intersticiais por todo o gânglio. A negatividade de CD30 e CD15 ocorreu provavelmente por alterações artefactuais (má fixação), mas o padrão, a histologia, e as outras técnicas imunohistoquímicas permitiram reafirmar o diagnóstico de LHC-EN. Perante este facto, foi efectuada nova avaliação da biópsia pleural, na qual a marcação para CD23 foi positiva, levantando a

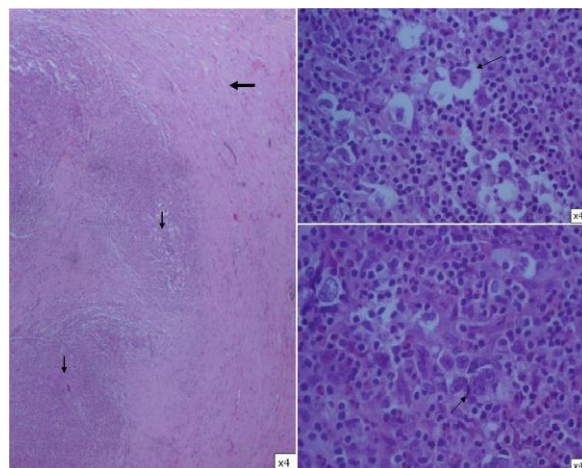


Figura 5: Revisão de biópsia ganglionar.

hipótese de se estar na presença de Linfoma de Grandes Células B do Mediastino (tímico).

Durante o internamento, foi isolado nas hemoculturas *Staphylococcus aureus* meticilino-sensível, motivando ajuste terapêutico. No entanto, a doente não apresentou qualquer melhoria, desenvolvendo agravamento do quadro de disfunção respiratória com necessidade de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos (31.1.2008) para ventilação mecânica. Faleceu a 4.02.2008, por falência multiorgânica.

## DISCUSSÃO

Perante dois tipos de linfoma em locais anatómicos diferentes (gânglio supraclavicular e pleura), o desafio que este caso clínico apresenta consiste em definir com exactidão o diagnóstico, no sentido de permitir o melhor tratamento possível.

A presença de uma massa no mediastino antero-superior levanta algumas hipóteses de diagnóstico diferencial, nomeadamente timoma, linfoma, tumores das células germinativas e carcinoma do pulmão. Geralmente, o exame histopatológico pode excluir neoplasias não linfóides, como é o caso da doente que descrevemos. Relativamente às neoplasias linfóides, as que mais frequentemente se relacionam com esta forma de apresentação são o Linfoma Primário do Mediastino (LPM) e o Linfoma de Hodgkin Clássico tipo Esclero-Nodular (LHC-EN). Outros linfomas a considerar no diagnóstico diferencial incluem o Linfoma Não Hodgkin Difuso de Grandes Células B (LDGCB) com envolvimento de gânglios linfáticos no mediastino, Linfoma Anaplásico de Grandes Células e Linfoma Linfoblástico, nomeadamente o precursor de células T [4].



## Linfoma de Hodgkin Clássico

No caso clínico apresentado, o resultado da biópsia excisional de gânglio supraclavicular esquerdo, permitiu o diagnóstico histológico de LHC-EN.

O linfoma de Hodgkin subdivide-se em duas entidades patológicas distintas, Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC) e Linfoma de Hodgkin de Predomínio Linfocítico-Nodular [5].

O LHC é uma neoplasia linfóide monoclonal (na sua maioria derivado de linfócitos B) composta por células mononucleadas de Hodgkin e células multinucleadas de Reed-Sternberg (HRS), localizadas num infiltrado heterogéneo de células não neoplásicas: linfócitos, eosinófilos, neutrófilos, histiócitos, células plasmáticas, fibroblastos e fibras de colagénio. As células neoplásicas representam tipicamente uma minoria do infiltrado celular reactivo, com uma proporção de 0.1-10% [5].

A imunohistoquímica revela células HRS positivas para CD30, em quase todos os casos, e para CD15 na maioria dos casos (75-85%), normalmente negativas para CD45 e CD75. Em 30-40% dos casos há expressão de CD20, mas de intensidade variável. O antigénio associado à célula B, CD79a é menos frequentemente expresso [5].

No que diz respeito ao tratamento e prognóstico, a radioterapia e quimioterapia modernas tornaram este linfoma curável em mais de 85% dos casos. O estadiamento determina a abordagem terapêutica e os dados clínicos e laboratoriais são importantes para o prognóstico [5].

De acordo com as características do infiltrado celular reactivo e com a morfologia das células HRS, quatro subtipos histológicos foram classificados: LHC rico em linfócitos, LHC esclero-nodular, LHC de celularidade mista, e o LHC pobre em linfócitos [5].

O linfoma de Hodgkin Clássico tipo Esclero-Nodular (LHC-EN) partilha com os restantes subtipos as características imunofenotípicas que caracterizam o LHC, diferindo apenas na apresentação clínica e na morfologia [5].

Na grande maioria dos casos (80%), este linfoma desenvolve-se no mediastino, e apresenta-se em 54% dos doentes como uma lesão volumosa (bulky). O envolvimento do baço ou pulmão surge com menor frequência (8-10%), e a medula óssea e o fígado são envolvidos apenas em 3% dos casos [6].

A sua incidência é maior no sexo feminino, e em 40% dos casos os doentes apresentam-se com sintomas B (i.e., febre, sudorese nocturna, perda ponderal > 10% nos últimos seis meses) [6].

Morfologicamente, o LHC-EN apresenta gânglios linfáticos com padrão de crescimento nodular, rodeados por células de colagénio (esclerose nodular). Este processo fibrótico está normalmente associado a espessamento da cápsula do gânglio linfático. Para além da morfologia típica dos linfomas de Hodgkin clássicos, as células de HRS, em tecidos fixados com formalina, apresentam retração da membrana citoplasmática, designando-se de células lacunares. Estas células podem formar agregados, associados a necrose e reacção histiocítica, os quais se assemelham a granulomas necrotizados. Quando estes agregados estão presentes em grande número, estamos na presença da “variante sincicial” do LHC-EN [6].

No caso clínico apresentado, face à não resposta ao tratamento e consequente progressão da doença, duas situações foram consideradas; a quimiorresistência do tumor ou a existência de um outro diagnóstico. Nesse contexto, efectuou-se biópsia pleural, cujo resultado foi LDGCB. Perante dois diagnósticos de linfomas em locais anatómicos diferentes, foi solicitada a revisão das biópsias efectuadas (adenopatia supraclavicular e pleura), tendo sido confirmado no gânglio o diagnóstico de LHC-EN. A revisão da biópsia de pleura revelou um marcador característico dos linfomas primários do mediastino (CD23), sugerindo a presença desta doença.

## Linfoma Primário do Mediastino

O Linfoma Primário do Mediastino (Tímico) (LPM) é um subtipo do LDGCB, que surge no mediastino e pensa-se que tem origem a partir de uma célula B tímica [7].

Descrito pela primeira vez em 1980, o LPM corresponde a cerca de 5% dos Linfomas Não Hodgkin (LNH), ocorre mais frequentemente em adultos jovens (idade média, 30-40 anos) e predomina no sexo feminino (ratio masculino:feminino, 1:2) [7].

Clinicamente, apresenta-se como uma massa bulky no mediastino antero-superior, que rapidamente cresce, produzindo sintomas relacionados com a compressão de estruturas intratorácicas, (plumão, pleura e pericárdio), que incluem dispneia, tosse, dor torácica e disfagia. A rouquidão é frequente e está associada a paralisia do nervo laríngeo ou frénico. Os doentes muitas vezes apresentam sinais de obstrução venosa, nomeadamente da veia cava superior. Quer por bloqueio linfático, quer por invasão directa de órgãos locais, o derrame pleural e/ou pericárdico estão por vezes presentes. O envolvimento extratorácico ou extraganglionar é mais frequente na recidiva, já o

envolvimento da medula óssea é extremamente raro, mesmo na recidiva [7].

Morfologicamente, o LPM apresenta fibrose esclerótica, com um infiltrado de células linfóides de médio a grande tamanho, com núcleos redondos e lobulados e abundante citoplasma clarificado. Estas células associam-se em compartimentos rodeados por colagénio, formando os característicos compartimentos de fibrose alveolar [7]. Podem ser visualizadas algumas células pleomórficas, multilobuladas, do tipo Reed-Sternberg, e células com abundante citoplasma clarificado que se assemelham a células lacunares da variante sincicial do LHC-EN. Apesar da arquitetura ser difusa, uma minoria de casos (30%) pode apresentar nodularidade focal e necrose, mimetizando o LHC-EN [2].

A imunohistoquímica revela células neoplásicas positivas para os marcadores antigénicos da célula B, incluindo o CD19, CD20, CD22 e CD79a [4,7], mas, curiosamente, as células tumorais não expressam imunoglobulina de superfície (sIg), ao contrário da maioria das neoplasias de células B [2]. As células são variavelmente positivas para marcadores do centro germinativo CD10. São também frequentemente positivas para MUM1 (75%), BCL6 (46%), BCL2 (78%) [4,7]. A marcação com CD30 é positiva em mais de 80% dos casos, mas com baixa intensidade. A marcação com CD15 é tipicamente negativa [4]. Os factores de transcrição da célula B, BOB.1, OCT-2, PU.1 e PAX-5 são também expressos e o CD23 é positivo em mais de 70% dos casos, sugerindo a origem tímica da célula B [2,4,7].

A doente apresentava clínica, e epidemiologia compatíveis quer com o LPM quer com o LHC-EN. Trata-se de um adulto jovem do sexo feminino, com uma massa bulky no mediastino, documentada por imagiologia e sinais e sintomas compatíveis com compressão e invasão de estruturas intratorácicas (dispneia, dor torácica tipo pleurítico, ausência de murmúrio vesicular na base pulmonar esquerda com macicez à percussão). A presença destes dois diagnósticos em simultâneo levantaria a hipótese de um Linfoma Composto.

### **Linfoma Composto**

O Linfoma Composto (LC) é uma entidade rara, inicialmente descrita em 1956 e que até à data relativamente poucos casos foram documentados (aproximadamente 100 casos clínicos desde 1978) [8].

Actualmente, o LC define-se como dois ou mais tipos de linfoma distintos morfologicamente, presentes no mesmo local anatómico, que ocorrem de forma

síncrona ou metácrona [8].

Esta hipótese de diagnóstico é afastada no caso da doente, uma vez que, apesar de apresentar concomitantemente dois linfomas distintos, estes são descritos em locais anatómicos diferentes (gânglio supraclavicular e pleura) e não no mesmo, como seria de esperar no caso do LC.

### **Relação entre Linfoma Primário do Mediastino e Linfoma Clássico de Hodgkin Esclero-Nodular**

As semelhanças clínicas, histopatológicas e moleculares entre o LPM e o LHC-EN são já reconhecidas há muitos anos. Ambas entidades afectam predominantemente mulheres jovens, que apresentam uma massa no mediastino anterior com envolvimento do timo e/ou gânglios supraclaviculares. A célula de origem nas duas doenças é a célula B madura, sem expressão de imunoglobulinas, presumivelmente a célula B tímica [3]. Para além de um estroma esclerótico, os LHC-EN apresentam também a variante sincicial celular constituída por agregados de células lacunares. Uma vez que o LPM é frequentemente positivo para CD30, a sua distinção da variante sincicial é fundamental [4]. Outras semelhanças são a amplificação do locus REL no cromossoma 2p e do locus JAK2 no cromossoma 9p, encontradas em ambas entidades [3].

Curiosamente, estudos de expressão de genes têm demonstrado fortes semelhanças moleculares entre o LPM e o LHC-EN. Estes estudos fornecem evidência adicional de que o LPM e o LHC-EN que surge no mediastino podem representar tumores relacionados com uma via patogénica comum, pelo menos em alguns estadios da sua tumorigénese, não sendo, por isso, totalmente inesperado, que estes linfomas apresentem características morfológicas ou imunofenotípicas sobreponíveis [3].

Contudo, apesar de todas estas semelhanças, o LHC-EN e o LPM requerem abordagens terapêuticas distintas, enfatizando a necessidade de separação destas duas entidades. Há claramente diferenças morfológicas e imunofenotípicas entre o LPM e o LHC-EN que tornam possível a sua distinção na vasta maioria dos casos. O LHC tende a perder alguns antigénios da célula B e é frequentemente negativo para CD45, enquanto o LPM é normalmente positivo para esses antigénios. Adicionalmente, cerca de 80% dos LHC expressam CD15 (marcador relativamente específico do LHC), o qual geralmente não é expresso no LPM. Paineis imunohistoquímicos são úteis na diferenciação destes dois linfomas (Quadro I) [3,4].

<b>Quadro I. Comparação do Imunofenótipo entre LPM e LHC-EN.</b>		
Antigénio	LPM	LHC-EN
CD30	+/-	+
CD15	-	+/-
CD20	+	-/+
CD79a	+	-/+
PAX5	+	+
OCT-2	+	-
BOB.1	+	-
PU.1	+	-
MAL	+	-
c-REL	+	-

Adaptado de Hutchinson *et al.*, 2011 [4]

Abreviaturas: +, positivo em mais de 90% dos casos; +/-, positivo na maioria dos casos; -/+, positivo na minoria dos casos; -, negativo, LPM linfoma primário do mediastino, LHC-EN linfoma de Hodgkin clássico esclero-nodular.

Permanecem casos de linfoma do mediastino, originário de células B, que não podem ser classificados definitivamente, apesar de estudos fenotípicos e moleculares intensivos [4]. Problemas na classificação surgem em tumores que apresentam morfologia característica de LPM, mas que o imunofenótipo esperado não é encontrado (ausência da expressão de CD20, forte expressão de CD30 e CD15). Igualmente problemáticos são os casos com morfologia típica do LHC-EN mas com expressão forte e homogênea de CD20 e/ou expressão dos factores de transcrição associados à célula B, OCT2 e BOB.1 e ausência de CD15 [3,4].

No sentido de evidenciar as dificuldades morfológicas e biológicas na compreensão destes casos, surge o termo “Linfoma do Mediastino da Zona-Cinzenta”(LMZC) [3,4].

### Linfoma do Mediastino da Zona Cinzenta

O LMZC foi recentemente categorizado pela 4ª edição (2008) da Classificação de Linfomas da OMS como “linfoma de células B, não classificável, com características intermédias entre o Linfoma Difuso de Grandes Células B e o Linfoma de Hodgkin Clássico”[4]. Esta categoria provisória tem como objectivo abranger os casos que não preenchem os critérios morfológicos e/ou fenotípicos para o LPM e o LHC-EN do mediastino, mas que exibem características transicionais entre estas duas entidades (Quadro 2) [9].

O LMZC é mais comum em adultos jovens do sexo masculino (contrariamente ao LPM e LHC-EN), surge normalmente como uma massa volumosa no mediastino anterior, com ou sem envolvimento de gânglios linfáticos supraclaviculares. Pode ocorrer envolvimento directo pulmonar, bem como metastização para o fígado, baço e medula óssea. Órgãos não linfóides são raramente envolvidos, ao contrário do que acontece no LPM. Clinicamente, a massa mediastínica volumosa pode estar associada a síndrome da veia cava superior ou distúrbios respiratórios [9].

O LMZC é tipicamente composto por células tumorais pleomórficas confluentes com padrão de crescimento em toalha (“sheet like”) num estroma difusamente fibrótico. Células pleomórficas semelhantes a células lacunares e células de HRS constituem a maior parte do infiltrado [9].

As características citológicas demonstram grande variação no tamanho e pleomorfismo. A presença de necrose é comum. Imunohistoquimicamente, as células neoplásicas apresentam um fenótipo com características sobreponíveis entre o LHC-EN e o LPM. Por exemplo, a expressão de CD20 e CD79a entre a população do linfoma pode existir concomitantemente com o CD30 e CD15. Para além disso, os marcadores da célula B, OCT-2 e BOB.1 são frequentemente expressos [4,9].

A importância em distinguir o LMZC dos linfomas de Hodgkin clássico esclero-nodular e primário do mediastino, é sublinhada pelo seu comportamento clínico distinto. O LMZC segue um curso clínico mais agressivo e apresenta pior prognóstico quando comparado com o LHC-EN e LPM, não havendo, actualmente, consenso relativamente ao tratamento óptimo para o LMZC [4].

Espera-se que estudos futuros revelem se estas situações representam biologicamente verdadeiros casos borderline, ou se, pelo contrário, estamos na presença de uma entidade específica [3].

**Quadro 2.** Características Clínicas e Biológicas dos linfomas do mediastino

	LHC-EN	LPM	LMZC
Distribuição Etária	Adultos Jovens (pico: 15-34 anos)	Adultos Jovens (3ª ou 4ª décadas)	Adultos Jovens (pico entre 20-40 anos)
Género	F>M	F>M	M>F
Local de doença	Mediastino Anterior	Mediastino anterior	Mediastino anterior
Síndrome de VCS	Raro	Pode estar presente	Muitas vezes presente
Patologia	Células HRS, Fibrose	Células de médio/grande tamanho. Fibrose.	Crescimento “Sheet-like” de células pleomórficas tumoriais, Fibrose.
Imunofenotipagem	CD15+ (75-85%), CD30 (praticamente todos os casos), CD20 (30-40%, apenas numa minoria de células neoplásicas),	CD20+, CD30+ (mais de 80%, normalmente fraco.	Morfologia tipo LHC-EN: CD20+ CD15- Morfologia tipo LPM: CD20- CD15+ LC: exhibe fenótipo tanto de LHC-EN como de LPM.
Programa cél.B 2p16.1; 9p24.1 Via NFkB	Suprimido Ganhos, amplificação Activada	Preservado mas sIg - Ganhos, amplificação Activada	Freq. Presente, sIg- Ganhos, amplificação Activada

Adaptado de Grant *et al.*, 2011[2] e Minami *et al.*, 2011 [10].

LHC-EN Linfoma de Hodgkin Clássico Esclero-nodular; LPM Linfoma Primário do Mediastino; LMZC Linfoma do Mediastino da Zona Cinzenta; LC Linfoma Composto

Tem sido muito discutido que tipo de biópsia proporciona o melhor material para diagnóstico e classificação de linfomas [11].

Factores logísticos (bloco operatório), bem como factores clínicos (condição do doente e localização da lesão) têm favorecido técnicas como a core biópsia e aspirados de agulha fina, em detrimento da biópsia cirúrgica (excisional ou incisional). Apesar destes procedimentos serem mais fáceis de executar e causarem menor desconforto aos doentes, quando comparados com a biópsia cirúrgica, o material que proporcionam ao patologista é muitas vezes difícil de avaliar, pois não permite a visualização da arquitectura histológica, aspecto fundamental da classificação dos linfomas [11-13].

Assim, a realização de biópsia excisional ou incisional permanece o melhor método de diagnóstico dos linfomas [11-13].

O estudo hematopatológico do produto resultante da biópsia depende, em grande parte, de uma amostra adequada e do manuseamento apropriado dos tecidos. Estes dois parâmetros podem ser significativamente influenciados pelos clínicos. Torna-se por isso imperativo uma comunicação efectiva entre o clínico e o patologista, no sentido de obter uma história pertinente do doente e a amostra apropriada [14].

Portanto, o gânglio linfático ou massa tumoral de maiores dimensões geralmente proporcionam o

material mais representativo da doença e devem ser electivamente submetidos a biópsia cirúrgica, para obtenção do diagnóstico [12-14].

## CONCLUSÃO

O diagnóstico dos linfomas é uma área em evolução. Inicialmente baseado apenas na morfologia, actualmente o diagnóstico dos linfomas integra aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genéticos e clínicos, como evidenciado nas classificações da OMS para as neoplasias linfóides [15]. No entanto, permanecem situações difíceis de classificar, como o caso clínico apresentado.

Nesta doente, o diagnóstico mais provável seria LMZC, uma vez que tanto características morfológicas e imunohistoquímicas quer do LHC-EN quer do LPM foram documentadas, associadas a manifestações clínicas típicas deste linfoma; massa volumosa no mediastino anterior, com envolvimento de gânglios linfáticos supraclaviculares e manifestações clínicas compatíveis com compressão de estruturas intratorácicas. Como descrito anteriormente, o LHC-EN e o LPM apresentam características sobreponíveis, que por vezes não permitem classificá-los como entidades separadas, surgindo por isso a designação de LMZC que abrange



estes casos. Para além disso, tanto o LHC-EN como o LPM normalmente respondem bem à terapêutica dirigida, revelando bom prognóstico, ao contrário do LMZC, que apresenta um curso mais agressivo, não havendo de momento consenso relativo ao tratamento destes linfomas. A doente não só não respondeu à quimioterapia instituída como mostrou progressão da doença, constituindo estes dados indicadores da presença de uma patologia mais agressiva.

No entanto, para obtenção de um diagnóstico definitivo, a confirmação histológica seria imprescindível e para isso, deveria ter sido efectuada biópsia da massa mais representativa da lesão, que no caso desta doente seria a massa do mediastino. Tal não foi possível, provavelmente devido a dificuldades relacionadas com a gravidade da situação clínica.

Desafios constantes persistem na estratificação e subclassificação de grupos de doenças major, como é o caso dos linfomas agressivos [1]. Este caso clínico exemplifica a complexidade e as dificuldades que podem surgir no diagnóstico de neoplasias linfóides.

#### Agradecimentos

À excelente e incansável orientadora deste trabalho Dr<sup>a</sup> Alexandra Mota, o meu muito obrigada por toda a prestabilidade, e apoio demonstrados.

A Paula e Sónia, pela amizade e colaboração técnica.

#### BIBLIOGRAFIA

- Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology* 2009; 2009: 523-531.
- Grant C, Dunleavy K, Eberle FC, Pittaluga S, Wilson WH, Jaffe ES. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, Classic Hodgkin Lymphoma Presenting in the Mediastinum, and Mediastinal Gray Zone Lymphoma: What is the Oncologist To Do? *Curr Hematol Malig Rep*. Forthcoming 2011.
- Martinez LQ, Fend F. Mediastinal Gray Zone Lymphoma. *Hematologica* 2011; 96:496-499.
- Hutchinson CB, Wang E. Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma. A Short Review With Brief Discussion of Mediastinal Gray Zone Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:394-398.
- Stein H, Delsol G, Pileri SA, Weiss LM, Poppema S, Jaffe ES. Classical Hodgkin Lymphoma, Introduction. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al*, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC, 2008: 326-329.
- Stein H, Wasielewski Rv, Poppema, MacLennan KA, Guenova. Nodular Sclerosis Classical Hodgkin Lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al*, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC, 2008: 230.
- Gaulard P, Harris NL, Pileri SA, Kutok JL, Stein, Jaffe ES, *et al*. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al*, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC, 2008: 250-251
- diSibio G, Gabor EP, Lopategui J, Sabath DE, Alsabeh R, Cole JM. Large-cell transformation of a composite lymphoma. *Experimental and Molecular Pathology* 2010; 89:260-267.
- Jaffe ES, Stein H, Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al*, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC, 2008:267-268.
- Minami J, Dobashi N, Asai O, Yano S, Osawa H, Takei Y, *et al*. Two Cases of Mediastinal Gray Zone Lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol* 2010; 50:143-149.
- Good DJ, Gascoyne RD. Diagnosis: Diagnostic Procedures, Histopathologic Problems, Immuno phenotyping, and Applied Genetics. In: Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, Coiffier B, Dalla-Favera R eds. *Non-Hodgkin Lymphomas*. 2<sup>nd</sup> edn. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010:131-148.
- Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkins lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21: 168-171.
- Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21: 172-174.
- Macon WR, McCurley TL, Kurtin PJ, Dogan A. Diagnosis and Classification of Lymphomas. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, *et al*, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology Lymphoproliferative Disorders*, 12<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 2071-2102.
- Chan JKC, Kwong YL. Common misdiagnosis in lymphomas and avoidance strategies. *Lancet Oncol* 2010; 11: 579-588.